Lane Medical Library

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Kiel

Zur Pharmakologie des Harnstoffs

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung

der zahnärztlichen Doktorwürde der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Zahnarzt Heinrich Fries

KIEL 1930

№ 1

Rektoratsjahr 1930/31

Referent: Prof. Dr. Baur

Korref.: Prof. Dr. Külz

Zum Druck genehmigt:

Prof. Dr. phil. et med. Otto Aichel

Dekan.

Druck der Buch- und Steindruckerei Gottl. D. Meyer, Libau.

Die Untersuchungen von Mißfeldt (1) hatten ergeben, daß der Säurefarbstoff Cyanol die Darmmembram in der Resorptionsrichtung passiert, wenn der Farbstofflösung im Darm ein Harnstoffzusatz von 5% zugegeben wird. Der Zusatz einer entsprechenden Menge NaCl ändert die Durchlässigkeit für das Cyanol nicht, so daß als wahrscheinlich angenommen werden konnte, daß die Hypertonie der Farbstofflösung nicht als alleiniger Faktor für diese Harnstoffwirkung in Frage kommen kann.

Auf Veranlassung von Prof. Baur habe ich nun im folgenden untersucht, inwieweit sich diese Wirkung des Harnstoffs beeinflussen läßt, insbesondere inwieweit eine Narkose, die „Permeabilitätssteigerung", die Mißfeldt in seinen Versuchen festgelegt hat, zu ändern imstande ist.

Ich wählte dasselbe Objekt wie Mißfeldt: das Darmdurchströmungspräparat nach Mond (2).

Nach Ausspülung wird der Dünndarm des Frosches mit einer Farbstofflösung gefüllt, Magen und das untere Ende des Dünndarm werden abgebunden. Die Durchströmung geschieht durch die Arteria intestinalis communis, der Abfluß erfolgt durch die Pfortader, Die Durchströmungslösung der Gefäße war die von Mißfeldt verwendete. Ebenso wurde der Farbstoff zu dieser Lösung zugefügt.

Um quantitative Vergleiche zu ermöglichen, wurden die betreffenden Lösungen mit dem Kolorimeter nach Autenrieth kolorimetriert. Die in den Protokollen und Tabellen angegebenen Farbstoffkonzentrationen beziehen sich auf die in den Darm eingebrachte Stammlösung: 0,2% Cyanol in Ringerlösung.

Entsprechend der gewählten Fragestellung wurde zuerst der Einfluß von narkotisch wirksamen Substanzen auf das normale Durchströmungspräparat untersucht.

Ich wählte zuerst den Heptylalkohol in einer Konzentration von 0,08% und beobachtete, daß der Zusatz zur Durchströmungslösung in den Gefäßen an den normalen, schon von Mond (2) festgestellten Verhältnissen, nichts ändert. Die im Darm befindliche 0,2%-ige Cyanol-Ringerlösung gibt keinen Farbstoff an die Durchströmungslösung ab. Die Versuche wurden auf 3 Stunden ausgedehnt; sie sind in der folgenden Tabelle niedergelegt:

Tabelle 1.

Durchströmung der Gefäße mit Ringerlösung und anschließender Durchströmung mit Ringerlösung + 0,08% Heptylalkohol, Darm gefüllt mit 0,2% Cyanol-Ringerlösung.

Versuch №	Durchströmung mit Ringerlösunng	Auftreten des Farbstoffes nach	Durchströmung mit Ringerlösuug + 0,08% Heptylalkohol	Verhalten des Farbstoffes
43	2 3/4 Std.	—	1/2 Std.	—
44	2 1/4 „	—	1 3/4 „	—
45	1 1/4 „	—	1 3/4 „	—
46	2 1/4 „	—	3/4 „	—
47	1 „	—	3/4 „	—

Auch der Zusatz von 0,0065% KCN, der ebenfalls an verschiedenen Präparaten studiert wurde, ergab dasselbe Resultat:

Tabelle 2.

Durchströmung der Gefäße mit Ringerlösung und anschließender Durchströmung mit Ringerlösung + 0,0065% KCN, Darm gefüllt mit 0,2% Cyanol-Ringerlösung.

Versuch №	Durchströmung mit Ringerlösung	Auftreten des Farbstoffes nach	Durchströmung mit Ringerlösung + 0,0065% KCN	Verhalten des Farbstoffes
1	2 Std.	—	—	—
2	1 1/2 „	—	—	—
3	1 „	—	1 Std.	—
4	1 „	—	1 „	—
5	1 „	—	1 1/2 „	—
6	1 „	—	1 „	—
7	1 „	—	1 1/2 „	—
8	1 „	—	1 „	—

Die Tabelle 2 zeigt, das die atmungslähmende Konzentration von KCN auch nach Stunden den Durchtritt der im Darm befindlichen Farbstofflösung in der Resorptionsrichtung nicht ermöglicht.

Wie verhält sich nun der durch Mißfeldt festgestellte Durchtritt des Farbstoffes unter Harnstoffzusatz bei gleichzeitigem Zusatz von Heptylalkohol resp. KCN?

Die folgende Tabelle zeigt die Zusammenstellung der in dieser Richtung angestellten Versuche:

Tabelle 3.

Durchströmung der Gefäße mit Ringerlösung und anschließender Durchströmung mit Ringerlösung + 0,08% Heptylalkohol, Darm gefüllt mit 0,2% Cyanol-Ringerlösung + 5% Harnstoff.

Versuch №	Auftreten des Farbstoffes bei Zusatz von Harnstoff nach: Min.	Konzentration des Farbstoffs	Verschwinden des Farbstoffs bei Zusatz von 0,08 Proz. Heptylalkohol zur Durchström. Lös. nach: Min.	Wiedererscheinen und Konzentration des Farbstoffes nach Umschalten auf reine Ringerlösung nach: Min.	Bemerkungen
27	90	1:2250	45	15	0,04%
28	60	1:1750	60	sofort	0,04%
29	15	1:1500	30	—	0,04%
31	60	1:2250	105	—	0,04%
32	180	1:1250	105	—	0,04%
33	90	1:2250	105	15	0,04% 1:2000
34	15	1:2000	30	45	0,04% 1:2250
36	105	1:2250	—	—	0,06%
37	60	1:2000	—	—	0,06%
38	30	1:2250	—	—	0,06%
39	105	1:1500	—	—	
40	150	1:2250	—	—	
41	30	1:2250	45	45	1:2250
42	90	1:2250	105	—	
48	120	1:2250	—	—	
49	45	1:2250	—	—	
84	135	1:2250	—	—	
85	75	1:2000	105	30	
87	30	1:1750	30	15	1:1750
91	30	1:2000	15	45	1:2000
95	30	1:1750	—	—	
98	75	1:2000	—	—	
99	75	1:1500	15	—	
100	45	1:2000	15	—	

Es ergab sich also, das der Vorgang des Durchtrittes des Farbstoffes unter Beigabe von Harnstoff narkotisierbar ist und zwar läßt sich das Experiment des Narkotisierens an ein und demselben Präparat beliebig wiederholen.

Das folgende Protokoll veranschaulicht dieses:

Versuch Nr. 85:

7. August 1929, weibl. Eskulente, 80 g schwer, Darm gefüllt mit 0,2% Cyanol-Ringerlösung + 5% Harnstoff, Arteria intestinalis communis — Pfortader durchströmt mit Ringerlösung.

Beginn 10 Uhr.

Portion	I	10 Uhr	— 10,15	farblos	20 ccm
	II	10,15	— 10,30	„	19 „
	III	10,30	— 10,45	„	23 „
	IV	10,45	— 11	„	21 „

Portion V 11 — 11,15 schwach blau 19 ccm
VI 11,15 — 11,30 blau 18 „ 1:2000
Umschaltung: Gefäße durchströmt mit Ringerlösung + 0,08% Heptylalkohol.
Portion VII 11,30 — 11,45 blau 18 ccm 1:2000
VIII 11,45 — 12 „ 29 „ 1:2000
IX 12 — 12,15 „ 34 „ 1:2250
X 12,15 — 12,30 „ 28 „ 1:2250
XI 12,30 — 12,45 „ 22 „ 1:2250
XII 12,45 — 1,30 farblos 16 „
Umschaltung: Gefäße durchströmt mit Ringerlösung
Portion XIII 1,30 — 1,45 farblos 8 ccm
XIV 1,45 — 2 „ 8 „
XV 2 — 2,15 schwach blau 6 „

Die Versuche der nächsten Tabelle zeigen entsprechende Experimente, nur wurde hier anstelle des Heptylalkohols das KCN in einer Konzentration von 0,0065% zugesetzt.

Tabelle 4.

Durchströmung der Gefäße mit Ringerlösung und anschließender Durchströmung mit Ringerlösung + 0,0065% KCN, Darm gefüllt mit 0,2% Cyanol-Ringerlösung + 5% Harnstoff.

Versuch №	Auftreten des Farbstoffes bei Zusatz von Harnstoff nach: Min.	Konzentration des Farbstoffs	Verschwinden des Farbstoffes bei Zusatz von 0,0065 Proz. KCN zur Durchström. Lös. nach: Min.	Wiedererscheinen und Konzentration des Farbstoffes nach Umschalten auf reine Ringerlösung nach: Min.	Bemerkungen
13	60	1:1750	15	—	3-mal. Umsch.
15	120	1:2250	30	15	1:2250
17	165	1:2250	15	—	
18	105	1:2250	60	15	1:2000
20	60	1:2000	15	15	1:2250 u. 5-mal. Umsch.
23	150	1:2250	15	15	1:2000
24	90	1:2000	15	75	1:1750 u. 3-mal. Umsch.
25	45	1:2000	15	15	1:2250 u. 3-mal. Umsch.
77	120	1:2250	30	—	
79	30	1:2000	30	sofort	
80	15	1:2250	105	15	1:2000 u. 4-mal. Umsch.
81	90	1:2250	45	—	
82	30	1:2000	45	15	1:2250 u. 3-mal. Umsch.
83	15	1:2000	105	15	1:2250

Wie die Tabelle zeigt, verlaufen diese Versuche ganz ähnlich, wie diejenigen unter Heptylalkohol. Auch hier läßt sich der durch Harnstoff gezeitigte Durchtritt durch KCN aufheben. Aus einem Vergleich dieser beiden Tabellen geht aber hervor, daß ein Abklingen des Cyanoldurchtritts unter KCN wesentlich schneller stattfindet, als unter der Narkose mit Heptylalkohol. Während bei den Versuchen der Tabelle 3 ungefähr 1 Stunde nötig war, um den Farbstoff bei Gegenwart des Narkotikums zum Verschwinden zu bringen, konnte dieser Effekt unter KCN oft schon nach einer viertel Stunde erreicht werden. Daher konnte auch bei diesen Versuchen öfters, bis zu 5 mal, in einem Versuch das Umschalten durchgeführt werden.

Aus dem nachstehenden Einzelversuch tritt dieses noch klarer hervor, als aus der zusammenfassenden Tabelle 4.

Versuch 24.

6. August 1929, männl. Eskulente, 60 g schwer, Darm gefüllt mit 0,2% Cyanol-Ringerlösung + 5% Harnstoff, Arteria intestinalis communis — Pfortader durchströmt mit Ringerlösung

Beginn 2 Uhr.

Portion	I	2 Uhr — 2,15	farblos	15 ccm		
	II	2,15 — 2,30	„	16 „		
	III	2,30 — 2,45	„	20 „		
	IV	2,45 — 3	„	16 „		
	V	3 — 3,15	„	15 „		
	VI	3,15 — 3,30	„	16 „		
	VII	3,30 — 3,45	blau	14 „	1:2000	
Umschaltung: Gefäße durchströmt mit Ringerlösung + 0,0065% KCN.						
Portion	VIII	3,45 — 4	blau	15 ccm	1:1750	
	IX	4 — 4,15	farblos	9 „		
Umschaltung: Gefäße durchströmt mit Ringerlösung						
Portion	X	4,15 — 4,30	farblos	6 ccm		
	XI	4,30 — 4,45	„	5 „		
	XII	4,45 — 5	blau	4 „	1:2250	
	XIII	5 — 5,15	schwach blau	5 „		
Umschaltung: Gefäße durchströmt mit Ringerlösung + 0,0065% KCN.						
Portion	XIV	5,15 — 5,45	farblos	4 ccm		

In Ergänzung der vorstehenden Versuchsreihe habe ich noch die Durchlässigkeit des Darmes für andere Farbstoffe unter denselben Bedingungen untersucht.

Es zeigte sich, daß beispielsweise das Eosin denselben Gesetzmäßigkeiten unterliegt wie das Cyanol.

In der Resorptionsrichtung Dünndarm-Gefäße erfolgt aus einer 0,2%-igen Lösung in zwei bis drei Stunden normalerweise kein Übertritt des Farbstoffes (Tab. 5).

Tabelle 5.

Durchströmung der Gefäße mit Ringerlösung, Darm gefüllt mit 0,2% Eosin-Ringerlösung.

Versuch №	Durchströmung mit Ringerlösung	Auftreten des Farbstoffes
101	2½ Std.	—
102	2¼ „	—
106	1½ „	—

Unter Zusatz von 5% Harnstoff tritt der Farbstoff schon nach ½ bis ¾ Stunden in die Durchströmungslösung über (Tab 6).

Tabelle 6.

Durchströmung der Gefäße mit Ringerlösung, Darm gefüllt mit 0,2% Eosin-Ringerlösung + 5% Harnstoff.

Versuch №	Durchströmung mit Ringerlösung nach: Minuten	Auftreten des Farbstoffes bei Zusatz von Harnstoff nach: Minuten
103	75	30
105	135	—
107	135	45
108	105	—
109	60	30
110	150	120
111	135	105
112	75	45
113	60	30
114	105	60
115	90	—

Wie die beiden nächsten Tabellen nun zeigen, unterliegt der beschleunigte Durchtritt des Eosins unter dem Zusatz von Harnstoff denselben Bedingungen bei einer Narkose durch KCN oder Heptylalkohol, wie das Cyanol.

Tabelle 7.

Durchströmung der Gefäße mit Ringerlösung und anschließender Durchströmung mit Ringerlösung + 0,08% Heptylalkohol, Darm gefüllt mit 0,2% Eosin-Ringerlösung + 5% Harnstoff.

Versuch №	Auftreten des Farbstoffes nach: Minuten	Verschwinden d. Farbstoffes nach Zusatz von 0,08% Heptylalkohol nach: Minuten
107	45	45
114	60	30

Tabelle 8.

Durchströmung der Gefäße mit Ringerlösung und anschließender Durchströmung mit Ringerlösung + 0,0065% KCN, Darm gefüllt mit 0,2% Eosin-Ringerlösung + 5% Harnstoff.

Versuch №	Auftreten des Farbstoffes nach: Minuten	Verschwinden des Farbstoffes nach Zusatz von 0,0065% KCN nach: Minuten
109	30	30
110	120	30
112	45	15

Zur Erläuterung dieser Tabellen diene noch das folgende Versuchsprotokoll:

Versuch 112.

21. November 1929, weibl. Eskulente, 50 g. schwer, Darm gefüllt mit 0,2% Eosin-Ringerlösung + 5% Harnstoff, Arteria intestinalis communis — Pfortader durchströmt mit Ringerlösung.

Beginn 11,15 Uhr.

Portion	I	11,15	— 11,30	farblos	13	ccm
	II	11,30	— 11,45	„	8	„
	III	11,45	— 12	„	5	„
	IV	12	— 12,30	schwach rot	5	„

Umschaltung: Gefäße durchströmt mit Ringerlösung + 0,0065% KCN.

Portion	V	12,30	—	12,45	schwach rot	9 ccm
	VI	12,45	—	1	farblos	11 „

Umschaltung: Gefäße durchströmt mit Ringerlösung

Portion	VII	1	—	1,15	farblos	11 ccm
	VIII	1,15	—	1,30	„	10 „
	IX	1,30	—	1,45	schwach rot	9 „
	X	1,45	—	2	rot	8 „

Zusammenfassung:

Der von Mißfeldt am Durchströmungspräparat des Dünndarms des Frosches nachgewiesene Durchtritt des Säurefarbstoffes Cyanol unter der Wirkung von 5% Harnstoff ist narkotisierbar. Sowohl ein Zusatz von 0,08% Heptylalkohol zur Durchströmungslösung, als auch die Lähmung mit 0,0065% KCN bewirken eine reversible Hemmung des Farbstoffdurchtritts.

Dieselben Gesetzmäßigkeiten gelten auch für den unter Harnstoff beschleunigten Durchtritt des Farbstoffes Eosin.

Zum Schluß erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Baur für die Anregung zu dieser Arbeit und seine liebenswürdige Unterstützung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

1. Mißfeldt: Zur Pharmakologie des Harnstoffs. (Ein Beitrag zum Permeabilitätsproblem) Diss.
2. Mond: Untersuchungen am isolierten Dünndarm des Frosches. (Ein Beitrag zur Frage der gerichteten Permeabilität und der einseitigen Resistenz tierischer Membramen). Pflüger Arch. Bd. 206, Heft 2—3.
3. Barkan, Brömser und Hahn: Zeitschrift für Biologie. 56, 1, 1922.
4. Höber: Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe.
5. Heffter: Handbuch der experimentellen Chemie. Fühner, „Die Gruppe der organischen Farbstoffe", Hecht, „Die osmotischen Wirkungen".
6. Heffter: Handbuch der Pharmakologie. Trendelenburg, „Amoniakderivate, aliphatische Amine und Amide, Aminosäuren".

Lebenslauf.

Ich, Heinrich Fries, bin am 20. Mai 1902 zu Schenefeld als Sohn des Pastors Peter Fries geboren. Bis zur Obersekunda besuchte ich das Gymnasium zu Husum. Nach 5-jähriger kaufmännischer Tätigkeit legte ich Ostern 1926 die Reifeprüfung am Reform-Realgymnasium zu Altona ab. Mein Studium Zahnheilkunde begann ich im S. S. 1926, bestand W. S. 1927/28 das Physikum und W. S. 1929/30 die Staatsprüfung.